

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1930

THÈSE

N° 123

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Bernard-Alfred CASALIS

Né à Osse (Basses-Pyrénées), le 1^{er} mai 1902

Étude d'un Hémostatique
à base de ferments végétaux

Président : M. BESANÇON, professeur

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUBE & C^o, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

1930

199

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1930

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Bernard-Alfred CASALIS

Né à Osse (Basses-Pyrénées), le 1^{er} mai 1902

Étude d'un Hémostatique
à base de ferments végétaux

Président : M. BESANÇON, professeur

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUBE & C^o, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

1930

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ROUVIÈRE.
Anatomie médico-chirurgicale et chirurgie expérimentale	CUNÉO.
Physiologie	ROGER.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	DESGREZ
Bactériologie	LEMIÈRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales.	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	CLERC.
Pathologie chirurgicale	LECÈNE.
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	LOEPER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	Maurice VILLARET.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	MÉNÉTRIER.
Pathologie expérimentale et comparée	RATHERY.
	CARNOT.
Clinique médicale	BEZANÇON.
	ACHARD.
	M. LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBoullet.
Clinique des maladies des enfants	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale.	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	TEISSIER.
Clinique de la tuberculose	Léon BERNARD.
	DELBET.
Clinique chirurgicale	HARTMANN.
	LEJARS.
	GOSSET.
Clinique ophtalmologique.	TERRIEN.
Clinique urologique	LEGUEU.
	COUVELAIRE.
Clinique d'accouchements.	BRINDEAU.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique	J.-L. FAURE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBRÉDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	VAQUEZ.
Clinique oto-rhino-laringologique	SEBILEAU.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	SERGENT.
Professeurs sans chaire	BRANCA.
	MAUCLAIRE.



II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

ALAJOUANINE. Neurologie et Psychiatrie.
 AUBERTIN. . Pathologie médicale.
 BÉNARD (H.) Pathologie médicale.
 BINET Physiologie.
 BLANCHETIÈRE. Chimie biologique.
 BROCC . . . Pathologie chirurgicale
 BRULÉ. . . . Pathologie médicale.
 CADENAT . . Pathologie chirurgicale.
 CATHALA . . Pathologie médicale.
 CHABROL . . Pathologie médicale.
 CHEVALLIER. Pathologie médicale.
 De GAUDART d'ALLAINES. Pathologie chirurgicale.
 DOGNON. . . Physique.
 DONZELOT . . Pathologie médicale.
 ÉCALLE . . . Obstétrique.
 FEY Urologie.
 GARNIER . . Pathologie expérimentale
 GASTINEL . . Bactériologie.
 GATELLIER . Pathologie chirurgicale
 GIROUD . . . Histologie.
 HARVIER. . . Pathologie médicale.
 HOVELACQUE Anatomie.
 HUTINEL. . . Pathologie médicale.
 JOANNON. . . Hygiène.
 JOYEUX . . . Parasitologie.

MM.

LABBÉ (Henri) Chimie biologique.
 LAROCHE (G.) Pathologie médicale.
 LEMAITRE. . Oto-rhino-laryngologie.
 LEROUX. . . Anatomie pathologique.
 LEVEUF . . . Pathologie chirurgicale.
 LIAN. . . . Pathologie médicale.
 MERCIER (F.) Pharmacologie
 MONDOR. . . Pathologie chirurgicale.
 MOREAU. . . Pathologie médicale.
 MOULONGUET. Pathologie chirurgicale.
 MOURE. . . . Pathologie chirurgicale.
 MULON. . . . Histologie.
 OBERLING. . Anatomie pathologique.
 OLIVIER. . . Anatomie.
 PIÉDELIÈVRE Médecine légale.
 PORTES . . . Obstétrique.
 QUÉNU. . . . Pathologie chirurgicale.
 RICHET. . . . Physiologie.
 SÉZARY . . . Dermatologie et Syphiligraphie.
 VALLERY-RADOT-PASTEUR, Pathologie médicale,
 VAUDESCAL. Obstétrique
 VELTER. . . . Ophtalmologie.
 VERNE. . . . Histologie.
 VIGNES. . . . Obstétrique.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM.

BUSQUET. . . . Pharmacologie.
 GUÉNIOT. . . . Obstétrique.
 LEQUEUX Obstétrique.

MM.

NEVEU-LEMAIRE. . Parasitologie.
 RETTERER. . . Histologie.
 ZIMMERN. . . . Physique.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

MM.

ALGLAVE . . Clinique chirurgicale.
AUVRAY . . Clinique chirurgicale.
CHEVASSU . . Clinique chirurgicale.
LAIGNEL-LAVASTINE. Clinique méd.
LE LORIER, . Clinique Obstétricale.

MM.

LERI. Clinique médicale.
MOCQUOT. . Clinique chirurgicale.
PROUST. . . Clinique chirurgicale.
SCHWARTZ . Clinique chirurgicale.

V. — CHARGÉS DE COURS

FREY.	Stomatologie.
CHAILLEY-BERT.	Education physique.
LEDoux-LEBARD	Radiologie clinique
WEILL-HALLÉ.	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions, émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MA MÈRE

A MON PÈRE

*En témoignage de mon profond
amour filial.*

A MA FEMME

MADAME G. CASALIS-FEER

Docteur en Médecine

En souvenir de nos études.

A MON FILS ARIEL

A MES FRÈRES ANDRÉ ET ALFRED

In memoriam.

A MA SŒUR

A MON FRÈRE
H. A. CASALIS

Chirurgien-dentiste, diplômé de la Faculté de Paris.

MEIS ET AMICIS

A M. LE PROFESSEUR BEZANÇON

Professeur de Clinique médicale

*En reconnaissance du très grand
honneur qu'il nous a fait en accep-
tant la présidence de cette thèse.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR PAGNIEZ

Médecin de l'hôpital Saint-Antoine.

*Qui a si aimablement mis à
notre disposition son laboratoire
et son service et nous a guidé de ses
conseils.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR W. DUBREUIL

Professeur de clinique à la Faculté de Médecine de Bordeaux.

A MONSIEUR LE DOCTEUR F. MONOD

Chirurgien de la Maison de Santé des Diaconesses

A MONSIEUR LE DOCTEUR FRIBOURG-BLANC

Professeur à l'Hôpital Militaire du Val-de-Grâce.

A MON BEAU-FRÈRE

M. le Dr G. Ford Porter. B. D. F. R. C. S.

Avec l'expression de ma profonde reconnaissance.

A MES MAÎTRES
DURANT MON EXTERNAT DANS LES HOPITAUX

M. LE DOCTEUR RIBIÈRE (*in memoriam*)
M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ MAUCLAIRE
M. LE DOCTEUR A. COMTE
M. LE DOCTEUR HUDELO
M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ HÉRI
M. LE DOCTEUR CROUZON

A MES MAÎTRES
DURANT MON INTERNAT DES ASILES

M. LE DOCTEUR DE CLÉRAMBAULT
M. LE DOCTEUR LOGRE
M. LE DOCTEUR HEUYER

Etude d'un Hémostatique

à base de ferments végétaux

Nous nous sommes proposé dans ce travail d'étudier l'action hémostatique des ferments végétaux.

Les extraits végétaux (pétales de roses, racines de gentiane, écorces d'oranges amères) depuis longtemps sont connus comme possédant des propriétés hémostatiques. Or, pour qu'un produit puisse être qualifié d'hémostatique, il faut qu'il favorise un des processus par lequel se fait le mécanisme de l'hémostase.

PHYSIOLOGIE DE L'HÉMOSTASE

L'hémostase se fait selon trois mécanismes :

- la vaso-constriction du vaisseau lésé,
- la coagulation du sang au niveau de la plaie,
- la réparation de la plaie avec organisation du caillot.

De ces trois facteurs, le principal est la coagulation du sang. C'est lui, en réalité, qui arrête l'hémorragie ; la vaso-constriction ne fait que préparer l'hémostase, la prolifération endothéliale n'intervient qu'ultérieurement.

La vaso-constriction se produit par un réflexe

nerveux, une rétraction du vaisseau qui saigne, vaso-constriction réflexe qui diminue le calibre du vaisseau.

LA COAGULATION.

Le sang circulant chez l'homme reste parfaitement liquide, sorti des vaisseaux, il se coagule, c'est-à-dire se prend en une gelée solide.

L'étude macroscopique de la coagulation permet de distinguer différents phénomènes :

Prenons du sang dans un récipient de verre :

Première phase : Le sang à la température du laboratoire reste liquide ;

Deuxième phase : Prise en gelée de la partie périphérique d'abord, qui est en contact avec les parois du récipient. Le sang présente alors deux parties : une partie centrale liquide, une partie périphérique solide. La masse entière se solidifie, en retournant le tube il n'y a pas d'écoulement. Ce phénomène normal dure cinq à six minutes.

Certains sangs présentent une coagulation dite plasmatique il y a eu sédimentation d'une partie des globules rouges, le caillot se trouve donc divisé en deux portions distinctes ;

Troisième phase : rétraction du caillot : elle s'effectue dans les heures qui suivent. Le phénomène est bien différent du premier. Définitivement dans le tube on distingue deux parties, une masse ovoïde brune, c'est le caillot définitif qui baigne dans un liquide clair, citrin, le sérum.

Ces phénomènes de la coagulation et de la rétraction sont influencés largement par deux causes principales :

Etat du verre : d'où la nécessité de chauffer les tubes calibrés au rouge.

Température ambiante : il faut de préférence maintenir cette température à 37°.

Tout ceci : influence de la nature des parois, de la température, nous montre que la coagulation, phénomène d'apparence cadavérique, a les allures d'un phénomène vital. Et en fait, la coagulation, quand on en étudie le mécanisme, est un phénomène d'ordre diastasique dû à l'action d'un ferment.

PHÉNOMÈNE BIOLOGIQUE DE LA COAGULATION DU SANG (Pagniez.)

La coagulation est essentiellement la transformation de la partie liquide du sang, le plasma, en deux produits : l'un solide, la fibrine, qui enserme dans ses mailles les éléments figurés, l'autre liquide le sérum.

C'est ce caillot constitué essentiellement de fibrine qui obstrue le vaisseau et provoque l'hémostasie.

La fibrine se trouve dans le sang, dissoute dans le plasma, à l'état de fibrinogène. Le sang une fois sorti des vaisseaux le fibrinogène se transforme en fibrine sous l'action d'un ferment, le fibrin ferment ou thrombine. Il y a donc, au moment où le sang

sort des vaisseaux, libération d'un ferment essentiel, le fibrin-ferment.

Deux phénomènes sont donc à distinguer : d'une part, la production de la substance coagulante, le fibrin-ferment, d'autre part, l'action de cette substance coagulante sur le fibrinogène.

PRODUCTION DES SUBSTANCES COAGULANTES.

Le fibrin-ferment ne peut pas exister à l'état pur dans le sang circulant. On peut admettre actuellement que le fibrin-ferment dérive d'un produit existant dans le plasma, fourni par le foie, le thrombogène. Le thrombogène donne le fibrin-ferment sous l'action d'un produit, la thrombokinase, produit formé par les éléments du sang, probablement les leucocytes mais surtout les plaquettes sanguines (la thrombokinase peut être fournie aussi par les éléments cellulaires de la plaie). Il faut de plus, la présence de sels de chaux pour que la transformation du thrombogène en thrombine se fasse, leur action étant essentielle (la précipitation de ces sels par les oxalates et les citrates maintient indéfiniment le sang liquide) mais semblant surtout une fonction de catalyseur.

ACTION DU FIBRIN-FERMENT SUR LE FIBRINOGENE.

Le fibrin-ferment formé, l'action des sels de chaux n'est plus nécessaire et le ferment agit directement sur le fibrinogène pour le transformer en fibrine. Il

faut aussi signaler l'existence dans le sang de substances anti-coagulantes (probablement fournies par le foie) qui, pour certains auteurs, permettraient le maintien du sang à l'état liquide dans les vaisseaux.

Enfin, il faut insister sur le rôle capital des plaquettes sanguines sur les deux phases de la coagulation : formation du caillot et rétraction du caillot. La présence des plaquettes est en effet un facteur de rapidité de la formation du caillot, d'une part, et d'autre part de rétractilité de la fibrine, deux phénomènes essentiels, sinon la coagulation est défectueuse.

ETUDE CLINIQUE DE LA COAGULATION.

Le procédé le plus simple, et qui reste en clinique le plus pratique, pour étudier la coagulation, est le procédé de l'éprouvette de Hayem. Cette méthode est à coup sûr supérieure à la méthode des tubes capillaires ou à celle de la goutte de sang recueillie sur une lame et dont on observe la coagulation, procédés qui exposent à d'énormes causes d'erreurs.

Il faut :

Recueillir le sang par ponction veineuse, afin d'éviter l'action des tissus,

le mettre dans des tubes calibrés,

tubes qui ont été préalablement chauffés au rouge,

maintenir les tubes dans une température ambiante constante, de préférence à 37°.

La coagulation normale se faisant dans un temps

relativement court (cinq à six minutes) il faut une technique rigoureuse de laboratoire, pour pouvoir juger des différences de temps de coagulation de deux à trois minutes. Aussi a-t-on proposé d'étudier la coagulabilité du sang, non plus tel quel, mais du plasma rendu incoagulable. D'où la technique du sérum citraté (Bloch).

La durée de la coagulation normale est d'environ 5 à 6 minutes. On peut observer une coagulation accélérée, en deux à trois minutes. Elle n'est jamais instantanée. On observe surtout, comme anomalie, la coagulation retardée. Elle peut varier, dans ces temps, de quinze minutes à plusieurs heures.

La coagulation peut être à type plasmatique, partielle ; ou bien on peut observer la redissolution du caillot.

La rétraction peut être très forte, partielle, incomplète, parfois même irrétractilité absolue.

Il faut ajouter à cet examen de la coagulation sanguine le :

Temps de saignement par une petite coupure faite au lobe de l'oreille. Chez un individu normal, le temps de saignement est plus court que le temps de coagulation, il est d'environ 2 à 3 minutes.

Les médications hémostatiques jusqu'alors employées sont basées sur les phénomènes propres à l'hémostase, c'est-à-dire : La vaso-constriction, la coagulation et l'organisation du caillot, celle-ci n'étant qu'un phénomène plus tardif.

L'Adrénaline et les extraits de lobe postérieur de l'hypophyse ont trait aux premiers phénomènes de l'hémostase spontanée, la vaso-constriction.

L'adrénaline est surtout employée pour obtenir une hémostase locale, elle ne provoque qu'une hémostase momentanée s'accompagnant d'une réaction vaso dilatatrice secondaire. Les injections d'adrénaline, ont été préconisées par voies intra-veineuses, dans les cas d'hémorragies graves.

La rétropituitrine est d'une application plus générale, son action est rapide et suffisamment prolongée pour permettre la formation du caillot.

Mais ces deux médications ont une action hypertensive des plus manifeste et de ce fait doivent être contre-indiquées dans plusieurs catégories d'hémorragies.

Les médications hémostatiques les plus nombreuses ont trait au temps, de beaucoup le plus important de l'hémostase : la coagulation.

Le chlorure de calcium. — Nous avons vu la nécessité absolue de la présence des sels de chaux dans le premier temps de la coagulation, c'est-à-dire pour la transformation du thrombogène en thrombine ou fibrin-ferment. L'action du chlorure de calcium paraît se réduire à l'action d'un catalyseur. Après les recherches de Wright, le chlorure de calcium, a été administré en clinique. Wright, dès le début, montrait qu'il ne faut donner de chlorure de calcium que par périodes de trois à quatre jours, suivies de périodes de repos. La coagulation

augmente jusqu'à une dose maximum, au-delà de laquelle l'effet peut être inverse. L'action du chlorure de calcium paraît très variable et inconstante chez les sujets.

Les sérums. — Les injections de sérums d'animaux ont été préconisées par Fry et surtout par P. Weil qui en a démontré les effets utiles. On emploie le sérum de cheval en injections à la dose de 10 à 20 centimètres cubes par voie intra-veineuse et le double en injections sous-cutanées.

Il y a quelques années Dufour et Le Hello ont apporté une modification originale à la médication sérique en utilisant le sérum d'animaux préalablement injectés de sérum. Ce sérum sérique donne de bons résultats. Mais cette médication a les inconvénients de toute sérothérapie elle expose parfois aux accidents anaphylactiques immédiats et aux accidents sériques tardifs.

La pectine. — Un grand nombre de plantes, comme il a été dit, ont été considérées comme jouissant de propriétés hémostatiques, or un produit parmi ces plantes est constant, la pectine. La pectine est un homogluco-side, corps soluble, qui sous l'action d'une diastase (la pectase) se transforme en pectate, corps gélatiniforme.

Violle et De Saint Rat qui ont étudié spécialement la question, ont naturellement songé à rattacher l'action hémostatique de certaines plantes à ce produit constant : la pectine. Ils ont préparé une solution de pectine à 1 % contenant 0,05 % de chlorure

de calcium qui se donne *per os*. Les malades traités n'ont montré aucun changement de la viscosité sanguine, de la résistance globulaire, ni de la tension artérielle ; le temps de coagulation serait nettement raccourci. On ne peut pour expliquer l'action hémostatique de la pectine qu'émettre des hypothèses, probablement y a-t-il une action combinée de la pectine et des pectases se trouvant normalement dans le sang ; l'action des gels n'a pas été étudiée encore.

La peptone. — L'action hémostatique de la peptone a été étudiée par Nolf. Il avait remarqué que l'action du sérum ne dépend en rien de son action coagulante directe. On obtient cette coagulation avec du sérum chauffé à 56° donc dépourvu de sa thrombine. L'hémostase paraît due à l'action du sérum sur l'appareil formateur des albumines du plasma. Or le foie réagit contre les substances thrombo-plastiques accumulées dans l'organisme, en les fixant et en sécrétant de l'anti-thrombine.

En injectant du sérum par voie veineuse, on obtient une réaction inverse du foie, il sécrète de l'anti-thrombine ; au contraire, en injections sous-cutanées, la réaction est lente, les modifications provoquent de l'hypercoagulabilité. Mais les sérums étrangers ne sont pas sans inconvénients, même chauffés. Nolf pour les éviter s'est adressé à un antigène parfaitement toléré, même à forte dose, la peptone de Witte. La réaction de coagulation immédiate de la peptone est plus forte que celle du

sérum, la réaction tardive au contraire est peu marquée. Il emploie une solution de peptone à 1/2 % en injections sous-cutanées de 10 cmc. ; mais, contrairement à ce que croyait Nolf, les injections de peptone, si elles ne donnent pas lieu à des accidents anaphylactiques, peuvent être l'occasion de réactions locales très douloureuses et pénibles.

COMPOSITION DU PRODUIT ÉTUDIÉ

Le produit dont nous nous proposons d'étudier l'action au point de vue anti-hémorragique, nous a été procuré par les Laboratoires Coudert.

Origine. — Le produit est formé de ferments végétaux, cultivés et concentrés sur un bouillon végétal.

Le bouillon végétal : est formé par une décoction de racines de gentiane dans du sérum physiologique. La température est portée à 100° et maintenue durant 1/2 heure ; la décoction est ensuite filtrée.

Nous insistons sur ces faits que : l'acidité et la chaleur de la décoction précipitent la pectine, qui reste sur le filtre ; de plus, les éléments restant de pectine seront définitivement précipités par la fermentation. Le bouillon de culture est stérile.

Les ferments. — Sont les ferments constituants de l'émulsine (théorie de Bridel : l'émulsine peut se décomposer en 4 catégories de ferments agissant : sur les glucosides, sur les sucres en C¹⁸, C¹², C⁶).

Les ferments cultivés et concentrés dans le bouillon de culture sont filtrés, arrêtés, stabilisés et enfermés dans des tubes scellés de 20 cc.

ÉTUDE EXPÉRIMENTALE
DE L'HÉMOSTATIQUE
A BASE DE FERMENTS VÉGÉTAUX

Nous avons tout d'abord expérimenté son action hémostatique *in vitro*, sur du sang humain de sujets normaux. Nous avons recueilli le sang par ponction veineuse et étudié sa coagulation dans des tubes de verre calibrés, préalablement chauffés au rouge, maintenus ensuite à une température constante de 37° environ.

Dans une première série d'expériences (tableau I), dans le tube n° 1, nous avons mis 3 cmc. de sang seul, ce tube servant de témoin.

Et successivement dans les tubes nos 2, 3, 4 et 5 nous avons ajouté I, II, IV gouttes et 1 cc. d'hémostatique.

Dans les deux dernières expériences, nous avons mis dans les tubes n° 2 : II gouttes de sérum physiologique.

Tubes n° 3 : II gouttes d'hémostatique, afin d'avoir une dilution de même valeur.

De cet ensemble d'expériences, nous pouvons déduire :

l'absence d'action coagulante du produit *in vitro* sur sang humain normal,

plutôt un léger allongement du temps de coagulation qui paraît dû, comme le prouve les deux dernières expériences, à la dilution plus grande du sang par suite de l'adjonction de l'hémostatique.

Il convient de noter l'absence de concordance entre les résultats trouvés dans les tubes n° 2 et n° 5. Le produit n'agit donc pas en raison directe de sa masse *in vitro*.

TABLEAU I

Tube 1 témoin	Tube 2 I	Tube 3 II	Tube 4 IV	Tube 5 1 cc.
13'		17'	17'	
5'		6'	6'	6'30
7'		6'	7'	8'
4'30		4'	4'30	
6'	5'	5'		7'
5'15	4'30	4'30		
3'45	3'45	3'45	4'	
5'	6'	5,15		6'
6'30	6'30	6'45		
8'	8'	8'		
7'	6'30		7'	9'
6'	5'	5'30	6'	
10'	10'30	10'		
	sérum physiol. II gouttes			
4'30	5'	5'		
6'	7'	7'	7'15	

Dans une seconde série d'expériences (tableau II), nous avons étudié l'action de l'hémostatique selon la méthode préconisée par Bloch, c'est-à-dire sur un sang rendu incoagulable par le citrate de soude.

Dans la première expérience, nous prenons six tubes, dans chacun de ces tubes, nous mettons

1 centimètre cube de sang citraté avec une solution de citrate de soude à 3 ‰. Puis nous ajoutons successivement : du tube n° 1 au tube n° 6 : I, II, III, IV, V, VI gouttes d'hémostatique à base de ferments végétaux.

La coagulation commence dans le tube n° 6 au bout de 40 minutes, elle est définitive après 1 h. 30.

Dans les 5 autres tubes, pas de coagulation.

Dans une seconde expérience; nous agissons exactement comme précédemment : six tubes contenant chacun 1 centimètre cube de sang citraté et la même quantité croissante d'hémostatique. Mais nous ajoutons dans chaque tube I goutte de chlorure de calcium à 2 ‰.

Cette fois-ci la coagulation débute au bout de trente minutes dans les six tubes. Elle est définitive dans chaque tube après 1 h. 15.

Peut-on attribuer cette coagulation à l'action du chlorure de calcium? L'expérience suivante va nous montrer que le chlorure de calcium neutralise l'action du citrate de soude, mais n'est pas suffisant pour assurer la coagulation.

Troisième expérience : Nous prenons cette fois-ci deux séries de six tubes. Dans les deux séries, il y a une même préparation que dans la première expérience, mais, dans la série n° 1 nous mettons I goutte de chlorure de calcium à 1 ‰, dans la série n° 2 I goutte de chlorure de calcium à 1/2 ‰.

Puis nous prenons une troisième série de quatre tubes témoins contenant les deux premiers : 1 cen-

LÉGENDE

PREMIÈRE EXPÉRIENCE

Sang citraté : 1 cmc.

Hémostatique : I, II, III, IV, V, VI gouttes.

Tubes I, II, III, IV et V, pas de coagulation.

Tube 6: coagulation après 1 h. 30.

DEUXIÈME EXPÉRIENCE :

Sang citraté : 1 cmc.

Hémostatique : I, II, III, IV, V et VI gouttes.

Chlorure de Ca à 2 0/0 : 1 goutte.

La coagulation est définitive après 1 h. 15.

TROISIÈME EXPÉRIENCE :

Première série. — Sang citraté : 1 cmc.

Hémostatique : I à VI gouttes.

Chlorure de Ca 1/2 0/0 : 1 goutte.

La coagulation est définitive après 1 h. 15.

Deuxième série. — Sang citraté : 1 cmc.

Hémostatique : I à VI gouttes.

Chlorure de Ca 1 0/0 : 1 goutte.

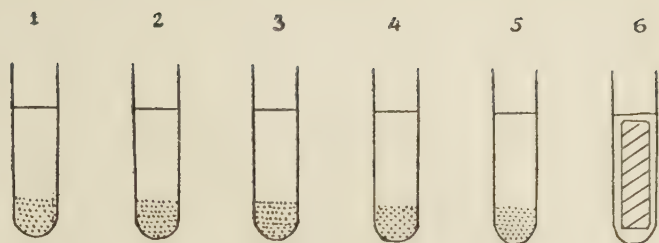
La coagulation est définitive après 1 h. 15.

Troisième série. — Sang citraté : 1 cmc.

Témoins : Chlorure de Ca 1 goutte.

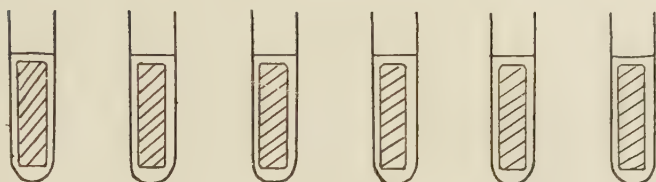
Pas de coagulation.

1^{ère} Expérience



1^h 30'

2^{ème} Expérience



1^h 15'

1^h 15'

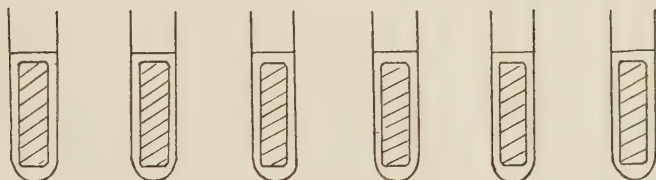
1^h 15'

1^h

1^h 15'

1^h 15'

3^{ème} Expérience 1^{ère} SÉRIE



1^h 15'

1^h 15'

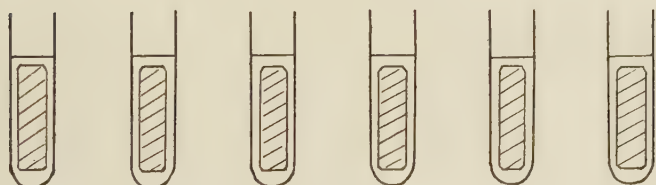
1^h 15'

1^h 15'

1^h 15'

1^h 15'

2^{ème} SÉRIE



1^h 15'

1^h 15'

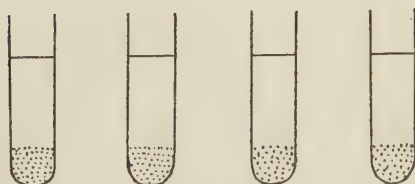
1^h 15'

1^h 15'

1^h 15'

1^h 15'

3^{ème} SÉRIE = TÉMOINS



CA CL² 1%

CA CL² 1/2 %

timètre cube de sang citraté et 1 goutte de chlorure de calcium à 1 %, les deux derniers 1 centimètre cube de sang citraté, et 1 goutte de chlorure de calcium à 1/2 %.

Dans les deux premières séries de tubes la coagulation s'est faite au bout de 1 h. 15.

Dans les quatre tubes témoins, il n'y a pas eu de coagulation.

De ces expériences, nous pouvons conclure : l'action nette *in vitro* de l'hémostatique sur le sang rendu incoagulable par le citrate de soude ; dans la première expérience, elle n'a lieu que sur le tube n° 6, mais dans les deux expériences suivantes, nous voyons que l'action coagulante de l'hémostatique est évidente, que le chlorure de calcium n'agit qu'en neutralisant l'action du citrate de soude ; à lui seul, comme le prouve les tubes témoins, il ne peut coaguler le sang citraté.

EXPÉRIENCES SUR DES SUJETS NORMAUX.

Nous avons ensuite expérimenté l'hémostatique sur des sujets normaux, en cherchant le temps de coagulation, dans un tube calibré, avec 3 centimètres cubes de sang maintenu à une température de 37°.

Nous donnons ici les résultats obtenus sur vingt sujets : Tous absorbent une quantité de 40 centimètres cubes d'hémostatique dans du sirop. Nous

avons examiné les coagulations, 1/4 d'heure, 1 heure, et 6 heures après.

Nous constatons : un raccourcissement constant du temps de coagulation, raccourcissement de 40 % en moyenne, dans tous les cas. Ce raccourcissement présente une moyenne de 30 % seulement 1/4 d'heure après l'injection de l'hémostatique; six heures après, le temps de coagulation est réduit de 40 %. L'action de l'hémostatique paraît évidente, le raccourcissement du temps de coagulation est appréciable, raccourcissement optimum après une heure, et se prolongeant six heures encore après l'ingestion.

Expérimentation sur sujets normaux

« *in vivo.* »

Temps de coagulation normale	Absorption 40 cc. hémostatique	Après 15 minutes	Après 1 heure	Après 6 heures
5'	»		2'40	
6'	»		4'	
5'15	»		4'	
3'45	»		2'	
5'	»		3'15	3'15
7'	»	5'	5'	
4'30	»	3'	3'	3'
10'	»	9'	6'	6'
6'	»	4'15	3'45	3'30
6'	»	4'	4'	4'
8'	»	7'	6'	
7'30	»	7'	5'15	
4'	»	4'	2'30	2'30
9'	»		6'	6'30
5'	»		3'30	
4'30	»		3'	3'
7'	»	6'	5'15	5'
3'45	»	3'	3'	
5'	»		3'	3'30
6'30			3'15	

Nous nous sommes ensuite proposé de rechercher le mode d'action de l'hémostatique, ou tout au moins les modifications que son administration fait apparaître : sur la tension artérielle, sur la formule leucocytaire, sur la résistance globulaire, et sur la viscosité sanguine.

ACTION DE L'HÉMOSTATIQUE SUR LA TENSION ARTÉRIELLE.

Nous avons pris la tension artérielle de cinq sujets, avec l'appareil de Vaquez, avant l'ingestion de 40 cmc. d'hémostatique, puis successivement une heure et trois heures après. Le tableau ci-dessous montre l'action négative de l'hémostatique sur la tension artérielle ; il n'y a aucune modification de celle-ci.

T. A. avant	Ingestion de 40 cc. d'hémostatique	T. A. après 1 heure	T. A. après 3 heures
16-9	»	16-9	16-8
12-8	»	12-8 1/2	12-8
13-7	»	13-7	13-7
14-7	»	14-6	14-6
13-6	»	13-6	13-7

ACTION DE L'HÉMOSTATIQUE SUR LA FORMULE LEUCOCYTAIRE

Comme l'indique le tableau ci-dessous, il y a, dans l'heure qui suit l'ingestion d'hémostatique, une leucopémie ; celle-ci est d'ordre transitoire, car une

heure et demie après, le nombre normal de globules blancs est rétabli.

Quant à la formule leucocytaire, elle ne présente pas de changement notable du fait de l'action de l'hémostatique.

Numération de G. B.

Avant.....	9.300
Inject 40 cmc. hémost.	
Après: 5 minutes.....	10.000
— 10 —.....	5.780
— 20 —.....	5.460
— 1 heure.....	7.690
— 2 heures.....	10.800

Formules leucocytaires.

1° Avant: Grands monos.....	3
Lymphocytes et moy. mono.....	67
Polynucléaires.....	30
2° Après: 5 minutes.	
Grands monos.....	2
Lymphocytes et moy. mono.....	60
Polynucléaires.....	38
3° Après: 10 minutes.	
Grands monos.....	2
Lymphocytes et moy. mono.....	64
Polynucléaires.....	33
Matzellen.....	1
4° Après. 20 minutes.	
Grands monos.....	2
Lymphocytes et moy. mono.....	58
Polynucléaires.....	38
Matzellen.....	2
5° Après 1 heure.	
Grands monos.....	71
Polynucléaires.....	25
Matzellen.....	3

ACTION DE L'HÉMOSTATIQUE SUR LA RÉSISTANCE
GLOBULAIRE

Les hématies plongées dans l'eau distillée sont immédiatement détruites et leur hémoglobine diffuse dans l'eau en la colorant en rouge. Placées dans une solution isotonique de chlorure de sodium, ces mêmes hématies se conservent bien, sans laisser diffuser leur hémoglobine. Entre la solution isotonique et l'eau distillée on peut constituer toute une gamme de solutions salées de teneurs croissantes. Quand on fait l'expérience avec un sang normal, on voit que ces deux solutions-limites sont sensiblement constantes.

Nous avons étudié la résistance chez deux sujets normaux en préparant avec une solution-mère de chlorure de sodium et de l'eau distillée, une série de 20 tubes contenant des solutions de teneurs décroissantes en sels. Nous avons ajouté à chacun d'eux une goutte de sang total.

Nous avons, sur chacun de nos sujets, recherché la résistance globulaire, et ensuite ils ont pris 40 centimètres cubes d'hémostatique pendant trois jours. Le troisième jour, nous avons recherché de nouveau la résistance globulaire. La lecture du tableau montre les résultats obtenus.

LÉGENDE

PREMIÈRE EXPÉRIENCE :

Avant absorption d'hémostatique.

Solution décroissante de NaCl.

Une goutte de sang.

Hémolyse commence dans solution de NaCl à 4,8 o/oo.

— complète dans solution de NaCl à 4,2 o/oo.

Après absorption d'hémostatique.

Solution décroissante de NaCl.

Une goutte de sang.

Hémolyse commence dans solution de NaCl à 4,2 o/oo.

— complète dans solution de NaCl à 3,6 o/oo.

H_μ (résistance minima) passe de 4,8 à 4,2 o/oo.

H₃ (résistance maxima) passe de 4,2 à 3,6 o/oo.

DEUXIÈME EXPÉRIENCE :

Avant absorption d'hémostatique.

Hémolyse commence dans solution de NaCl à 4,6 o/oo.

— complète dans solution de NaCl à 4,0 o/oo.

Après absorption d'hémostatique.

Hémolyse commence dans solution de NaCl à 4,2 o/oo.

— complète dans solution de NaCl à 3,4 o/oo.

H_μ passe de 4,6 à 4,2 o/oo.

H₃ passe de 4,0 à 3,4 o/oo.

RÉSISTANCE GLOBULAIRE

PREMIÈRE EXPÉRIENCE

AVANT



52 50 48 46 44 42 40 - p. 1000

APRÈS



46 44 42 40 38 36 34 - p. 1000

DEUXIÈME EXPÉRIENCE

AVANT



50 48 46 44 42 40 38 - p. 1000

APRÈS



46 44 42 40 38 36 34 - p. 1000

PREMIÈRE EXPÉRIENCE

Avant absorption d'hémostatique :

$$H_{\mu} = 0,8 \text{ p. } 1.000.$$

$$H^3 = 0,44 \text{ p. } 1.000.$$

Après absorption d'hémostatique :

$$H_{\mu} = 0,42 \text{ p. } 1.000.$$

$$H^3 = 0,38 \text{ p. } 1.000.$$

DEUXIÈME EXPÉRIENCE :

Avant absorption d'hémostatique :

$$H_{\mu} = 0,45 \text{ p. } 1.000.$$

$$H^3 = 0,42 \text{ p. } 1.000.$$

Après absorption de l'hémostatique :

$$H_{\mu} = 0,42 \text{ p. } 1.000.$$

$$H^3 = 0,36 \text{ p. } 1.000.$$

Nous constatons donc, dans ces deux expériences :

Une augmentation de la résistance globulaire :

Pour la résistance minima (H_{μ}) de 0,6 à 0,4 pour 1.000.

Pour la résistance maxima (H^3) de 0,6 pour 1.000.

Nous avons terminé cette étude expérimentale chez les sujets normaux, par la recherche des variations de la :

Viscosité sanguine : avant et après ingestion hémostatique.

Les causes de variations de la viscosité sanguine sont multiples ; les causes de diminution sont, en général : l'anémie globulaire, l'augmentation de

l'hydrémie, la diminution du taux de l'acide carbonique, l'hypoglycémie ou l'hypo-urémie.

Les causes d'augmentation sont les influences inverses.

Nous voyons donc que les renseignements que peut nous procurer la recherche de la viscosité sanguine, sont d'un ordre tout à fait général.

Nous avons étudié les variations de cette viscosité sur deux sujets, une heure après l'ingestion de 40 centimètres cubes d'hémostatique. Nous avons employé, pour cette recherche le viscosimètre de Walter Hess.

Voici les résultats obtenus :

1^{er} sujet :

10 h. 45 :	Viscosité sanguine	3,8
11 h. 45 :	—	4,7

2^e sujet :

11 h. :	Viscosité sanguine	5
12 h. :	—	7

Nous avons donc obtenu dans les deux cas, une augmentation de la viscosité sanguine, de 0,9 unité dans le premier cas, dans le second cas de 2 unités.

MODE D'ACTION DE L'HÉMOSTATIQUE

Nous avons ensuite cherché à connaître le mode d'action de cet hémostatique à base de ferments végétaux. Au cours de cette expérimentation, nous avons déjà noté :

L'absence d'action de l'hémostatique sur la ten-

sion artérielle. Il ne semble pas agir sur les fibres lisses et provoquer d'hémostase par vaso-constriction.

Est-ce une action catalytique ? C'est peu probable le produit étant essentiellement vivant et ne présentant pas trace de sels, de chlorure de calcium en particulier. L'hyper-viscosité notée joue-t-elle un rôle dans l'hémostase ? Nous avons vu le renseignement d'ordre tout à fait général que nous donne la recherche de la viscosité. Seule, l'augmentation de la résistance globulaire, après un traitement par l'hémostatique est notable, mais là encore n'est pas l'explication du mode d'action de l'hémostatique.

Nous avons songé à la présence possible de pectine dans le produit et à son action comme telle.

Rappelons que la pectine est sinon tout à fait partie, du moins presque entièrement enlevée du produit, comme la préparation l'indique ; par la décoction, la filtration, la fermentation.

Nous avons ensuite expérimenté l'action de la pectine comme hémostatique.

Une première série de sujets ont pris quarante centimètres cubes de solution de pectine à 1 % par la bouche.

Temps de coagulation avant	Ingestion de 40 cc. solution pectine 1 %	Temps de coagulation après 1 heure
5'30	»	5'
7'30	»	7'
6'30	»	6'15

Une seconde série de sujets ont pris 60 centimètres cubes de jus de pommes concentré :

Temps de coagulation avant	Ingestion de 60 cc. jus de pomme	Temps de coagulation après 1 heure
8'	»	8 30
10'	»	9'
6'	»	6'

Dans les deux expérimentations les résultats sont absolument négatifs ; il n'y a aucune modification de la coagulation sanguine. Nous ne pouvons par conséquent pas assimiler l'hémostatique à une peptine.

Peut-on attribuer l'action de l'hémostatique à des peptones ? Cela ne semble guère possible. Nolf, nous l'avons vu, n'obtient de raccourcissement du temps de coagulation qu'en faisant des injections *sous-cutanées* de peptone, par la bouche il faudrait une quantité importante de celle-ci. Nous avons cependant fait ingérer de la peptone sous forme de peptalmine, à la dose de 2 gr., à quatre sujets. Voici les résultats obtenus :

Temps de coagulation avant	Ingestion de 2 gr. peptone sèche	Temps de coagulation après
7'	»	6'30
5'30	»	5'45
6'	»	6'
8,30	»	8'

Nous ne notons aucune modification du temps de coagulation, *in vitro* les résultats sont identiques.

Des résultats satisfaisants obtenus par les expérimentations qui précèdent, faites sur des sujets normaux, m'autorisent à faire les mêmes expériences sur des sujets malades, expériences dont on trouvera ci-dessous le détail :

Malade du service du Dr Comte.

OBSERVATION I

Insuffisance hépatique.

Mme H., ., 51 ans.

Entre à l'hôpital le 3 mai 1929. Depuis 2 ans 1/2 : crises de nerfs, tremblements, cauchemars. Il y a deux mois, apparition brusque d'ascite.

A l'examen : Subictère des conjonctives et des téguments. Ascite libre, circulation à type porto-cave. Gros foie. Rate non perceptible. Cœur : tachycardie. Pouls à 128. Souffle systolique de la base.

Tension artérielle : 14-8. Stase pulmonaire.

Température 37. Troubles digestifs : anorexie. Langue saburrale.

14 mai. — Hématémèse abondante (deux cuvettes).

15 mai. — *Examen du sang* :

Temps de saignement : 3 minutes.

Temps de coagulation : 11 minutes.

Rétraction du caillot : normal.

On donne à la malade 4 ampoules d'hémostatique par jour, une toutes les trois heures, durant trois jours. Ensuite

deux ampoules durant une semaine. Dès le lendemain, plus d'hématémèse ni mœlena. Cessation rapide et complète des accidents hémorragiques.

30 mai. — *Examen du sang* :

Temps de saignement : 1 minute quinze secondes.

Temps de coagulation : 4 minutes.

Rétraction du caillot : normal.

Malade du service du Dr Lesné.

OBSERVATION II

Hémophilie.

V..., garçon, 9 ans, présente la première fois une épistaxis abondante à l'âge de 2 ans 1/2. Les épistaxis se répètent plusieurs fois, abondantes, jusqu'à l'âge de 7 ans; étant alors à la campagne, le médecin le considérait comme un anémique.

A 10 ans, épistaxis abondante. Examiné à ce moment, l'hémophilie est confirmée. Ecchymoses traumatiques multiples, jamais de purpura.

Est traité : Par des injections de sérum anti-diphtérique ; diminution des épistaxis Reprise de celles-ci. Récemment entre à l'hôpital pour épistaxis abondantes :

25 juillet. — *Examen du sang* :

Temps de saignement : 6 minutes.

Temps de coagulation : 2 h. 45.

Traité par deux ampoules d'hémostatique par jour durant quinze jours : arrêt de l'épistaxis, plus d'ecchymoses.

12 août. — *Examen du sang* :

Temps de saignement : 2 minutes.

Temps de coagulation : 18 minutes.

**Malades du D^r Lallemand, assistant du
service d'oto-rhino-laryngologique
de Saint-Antoine.**

OBSERVATION III

Hémogénie amygdalectomie.

Sim. G..., 38 ans. Hérédo-spécifique. Hémophile. Doit être opéré pour des végétations adénoïdes et des amygdales hypertrophiques devenues gênantes.

Examen du sang :

Temps de saignement : 6 minutes 30.

Temps de coagulation : 12 minutes.

Soumis au traitement par l'hémostatique. Une ampoule *per os* matin et soir pendant trois jours, deux le matin de l'opération :

Saigne moins que la normale, aux dires du chirurgien.

Examen du sang fait à ce moment :

Temps de coagulation : 7 minutes.

Temps de saignement : 2 minutes 45.

OBSERVATION IV

Epistaxis.

Mme F..., 66 ans.

Se présente à la consultation d'oto-rhino-laryngologie de Saint-Antoine pour une épistaxis abondante. Celle-ci a commencé brusquement à 5 heures du matin.

B.-A. Casalis

Tamponnement fait par un médecin avec de l'adrénaline, du chlorure de calcium ; l'hémorragie se poursuit.

Elle se présente à 10 heures du matin.

Examen : oto-rhino-laryngologie : pas de lésions.

Cœur : second bruit claqué à la base. Tension artérielle au Vaquez : 18-9. Quelques vertiges.

Antécédents : 3 enfants, 2 morts d'affections pulmonaires, pas de fausse couche.

22 janvier 1930. — Examen du sang.

Temps de coagulation : 8 minutes.

Soumise au traitement elle prend immédiatement une ampoule d'hémostatique. Arrêt de l'épistaxis 3/4 d'heure après, elle prend une ampoule le soir, une le lendemain ; arrêt de l'hémorragie.

23 janvier 1930. — Examen du sang.

Temps de coagulation : 5 minutes.

OBSERVATION V

Epistaxis.

Mlle R..., 38 ans.

La malade entre dans le service le 5 janvier 1930 pour une épistaxis. Cette épistaxis dure depuis la veille au soir, ne s'est pas arrêtée, malgré un tamponnement pratiqué par le pharmacien. Le médecin prévenu envoie la malade en consultation à l'hôpital, où elle est admise d'urgence.

Interrogatoire : depuis 15 jours présentait tous les matins de légères hémorragies nasales, à peu près à heure fixe, toujours suivies de céphalée.

A l'examen : Oto-rhino-laryngologie : pas de lésion, ophtalmologie : fond d'œil normal.

L'examen général : cœur normal. Tension artérielle : 9-14 au Pachon. Aucune affection du tube digestif ni du foie.

Antécédents : Grippe en septembre 1929, épistaxis durant cette grippe. Pas d'enfants. Pas de fausse couche.

Durant sa jeunesse aurait eu des épistaxis, traitées par le chlorure de fer.

Réglée tardivement, règles peu abondantes.

Dernières règles insignifiantes.

Traitement :

1^o Examen du sang : 5 janvier 1930.

Temps de coagulation : 7 minutes 30.

Prend une ampoule de 20 cc. d'hémostatique chaque jour, pendant 3 jours. Arrêt de l'épistaxis une demi-heure après la première ampoule.

2^o Examen du sang : 8 janvier 1930.

Temps de coagulation : 4 minutes.

Sort de l'hôpital le 15 janvier 1930.

**Malade du D^r Richard, chef de service de
radiumthérapie de l'Institut Pasteur.**

OBSERVATION VI

Cancer utérin.

Madame Th..., *épithélioma pavimenteux du col utérin*
très bourgeonnant.

Traitement en trois temps.

1^o Application du radium vaginal;

2^o Application du radium dans le col utérin, mais impossibilité de franchir l'isthme utérin.

3^o Après la fonte des bourgeons néoplasiques, cathétérisme de la cavité utérine, sur toute sa longueur.

Application d'une sonde intra-utérine contenant un chapelet de tubes de radium, le 27 novembre 1929.

A l'application, muqueuses vagino-cervicale très rouges.

Le 1^{er} décembre 1929 : ablation du radium.

Au moment de l'ablation, hémorragie assez rapide et abondante. A l'examen, on constate qu'elle est provoquée par une ulcération d'une artériole de la lèvre postérieure du col utérin.

Tamponnements compressifs à l'eau oxygénée pure. L'hémorragie continue. Tamponnements avec une mèche imbibée d'hémostatique. Arrêt de l'hémorragie.

On fait absorber à la malade, le contenu d'une ampoule d'hémostatique dans un demi verre d'eau sucrée. L'hémorragie ne se reproduit plus, ni le 1^{er} décembre ni les jours suivants.

OBSERVATION VII

Néoplasme utérin.

Mademoiselle B. ..., 26 ans.

A 18 ans bartholinite, salpingite à 23 ans. Entre pour néoplasme utérin le 8 mai 1929.

Examen impossible vu l'abondance de l'hémorragie. Lipothymies, poulx filant. Pansement à l'acétone, chlorure de calcium.

10 mai. — Hémorragie. Pansement à l'hémostatique. On en fait prendre une ampoule. 11, 12 et 13 mai, pas d'hémorragie. On peut pratiquer l'examen de la malade : Néoplasme du col utérin, avec envahissement des culs-de-sacs et des paramètres. Trompe gauche est douloureuse.

On commence le traitement par les rayons X. Suppression de l'hémostatique. 19 mai. hémorragie très forte, syncope. L'hémorragie vient d'une artériole de la lèvre postérieure du col qui saigne en jet. Tamponnement à l'hémostatique. Arrêt de l'hémorragie. 27 mai, nouvelle hémorragie. Elle cesse spontanément. A partir de ce moment, on donne tous les jours de l'hémostatique *per os* à la malade. A partir de ce jour, on peut faire l'application de radium. Suppression des hémorragies pendant tout le traitement. Départ de la malade le 9 juin.

OBSERVATION VIII

Néoplasme de la prostate.

P. D... 56 ans.

Néoplasme de la prostate. Anus iliaque. La muqueuse intestinale exhubérante saigne facilement. Il suffit le plus souvent d'une injection d'une ampoule d'hémostatique pour faire cesser pendant vingt à trente jours l'hémorragie ; aucune réaction désagréable, et, peut-être, amélioration momentanée de l'état général.

OBSERVATION IX

Néoplasme du rein.

Mme M...

Néoplasme du rein avec hématuries très abondantes.

Divers traitements tentés ; résultats nuls. Affection trop avancée pour permettre l'ablation chirurgicale.

Avant la roentgenthérapie on donne à la malade de l'hémostatique. Cessation des hémorragies qui permettent une amélioration de l'état général et les irradiations.

N'a eu aucune hématurie jusqu'à la fin de son existence (morte de pneumonie un an environ après le traitement).

Malades de Mlle le Docteur Palisse.

Service du Professeur Gosset

OBSERVATION X

Fausse-couche.

Madame Ch..., 40 ans.

1^{er} janvier 1930. Hémorragie pour fausse couche de deux mois. Œuf expulsé. Gros caillots. Prise d'une ampoule d'hémostatique, arrêt de l'hémorragie trois à quatre heures après. Prise chaque jour d'une ampoule à titre préventif.

Les caduques sont spontanément expulsées. Petit écoulement sanguin pendant quatre jours, correspondant à l'époque des règles.

Aucune fièvre. Le 8 janvier la malade se lève et ne perd plus.

OBSERVATION XI

Utérus fibromateux.

Madame Duf..., 33 ans.

28 octobre 1929. — Depuis 7 mois jusqu'à il y a trois mois, règles plus abondantes et pertes rosées huit jours avant et après les règles. Depuis trois mois, perd continuellement du sang ; gros caillots au moindre effort. Pas de douleurs. Pas d'augmentation de volume du ventre.

A eu un enfant, deux fausses couches.

TV. : Utérus fibromateux (un gros poing) ; utérus rétro-versé, mobile ; corne droite sensible.

SP. : col sain.

Traitement chloro-calcium. Ergotine ; arhémapectine : arrêt des hémorragies au bout de six jours.

13 novembre. — Prescription : Sistomensine en piqûres ; hémostyl (buccale). Ergotine pendant les règles. Règles le 5 décembre très abondantes durant encore le 20 décembre. Véritable hémorragie malgré le traitement très bien suivi.

20 décembre. — Prescription : hémostatique : 2 ampoules par jour. Arrêt de l'hémorragie en deux jours.

OBSERVATION XII

Utérus fibromateux.

Madame Tr..., 38 ans.

23 décembre 1929. — Crises douloureuses dans le bas ventre à droite.

A l'occasion des règles, hémorragies. Température 38.

Nausées ; 3^e crise douloureuse depuis 5 ans. La radio a montré cœcum prolabé, possibilité d'appendice pelvien.

Depuis mai 1929 : a ses règles deux fois par mois. Celles-ci ont toujours été très abondantes et durent six jours. Quatre enfants et une fausse couche.

Examen : Utérus fibromateux, annexe droite empâtée et douloureuse. Sp. : col sain.

Traitement d'urgence : lavement laudanisé. Hémostatique. Une ampoule suffit pour arrêter l'hémorragie, sans toutefois interrompre les règles. Celles-ci durent encore deux jours d'abondance normale.

OBSERVATION XIII

Ménorragie.

Madame Rel... 48 ans.

29 novembre 1929. — Depuis quelques années règles très abondantes et très lentes. Quatre jours d'hémorragie et durée totale 12 à 15 jours. Pas de douleurs. Absence en novembre 1929. Quelques troubles sympathiques de la ménopause. En décembre réapparition pour forte hémorragie.

Examen TV. : Utérus de volume normal. Consistance fibreuse. Rien d'annexel. Sp. Col sain.

Traitement : une ampoule d'hémostatique arrête l'hémorragie. On n'en ordonne pas d'autre afin que les règles ne soient pas arrêtées. Elles continuent normalement, peu abondantes, pendant 4 jours.

OBSERVATION XIV

Métrorragie.

Mme Si. . . , 47 ans.

30 décembre 1929. — Depuis 4 mois quelques pertes rosées dans l'intervalle des règles (petites règles intermenstruelles), règles moins abondantes qu'autrefois mais avec caillots. Durée deux jours. Soignée pour métrite. A eu un évidement du col en avril 1925.

TV. Utérus normal. Ovaire droit prolabé un peu sensible. Sp. glaires rosés à l'orifice du col qui est sain.

Traitement : Une ampoule d'hémostatique arrête ses règles intermédiaires. Traitement associé pour la métrite.

Malade du service du Dr Coustaing

(Saint-Antoine)

OBSERVATION XV

Epulis.

Mlle R..., femme de chambre, 20 ans, est adressée au service de stomatologie de Saint-Antoine pour un *épulis* au niveau de l'incisive centrale inférieure droite, qui saigne abondamment au moindre contact, à la succion la plus légère ; l'oreiller de la malade est ensanglanté chaque matin.

La malade est vue un vendredi : l'examen est presque impossible tant l'épulis saigne ; on lui prescrit de l'hémostatique : 6 ampoules de 20 cmc. à prendre en trois jours : 2 le samedi, 2 le dimanche, et les deux dernières à une

deux heures d'intervalle le lundi matin, jour de son rendez-vous à Saint-Antoine.

L'examen est possible, à peine un suintement léger.

Exérèse totale au moyen de la diathermo-coagulation.

On prescrit 3 ampoules d'hémostatique à titre préventif.

La malade est revue le vendredi suivant, guérie.

Nous voyons d'après les diverses expériences que nous avons faites, sur des sujets normaux, comme sur des sujets malades, qu'on peut employer ce produit comme hémostatique. Sans doute le temps de la coagulation n'est-il pas raccourci quand on ajoute une certaine quantité d'hémostatique à du sang frais recueilli dans un tube. Mais on ne se place plus alors dans les conditions recherchées : c'est sur le sang de l'individu ayant absorbé une certaine quantité du produit que l'action hémostatique doit se faire sentir.

L'expérimentation de laboratoire et l'expérimentation clinique concordent pour montrer l'efficacité de ce produit comme hémostatique.

Elle se montre, *chez les sujets normaux*, par une réduction appréciable du temps de coagulation.

Chez les sujets malades, dans les observations : I, II, III, IV, V, nous avons pu contrôler cette action hémostatique par l'étude du temps de coagulation du sang. Dans ces 5 observations, il y a eu diminution du temps de coagulation.

Dans les autres observations que nous avons rapportées, l'arrêt de l'hémorragie a été cliniquement constaté, arrêt rapide et durable.

Nous n'avons pas noté les expériences faites au préalable sur des cobayes, afin d'étudier la toxicité du produit. Celui-ci ne présente aucune toxicité, pris par voie buccale, même à des doses très élevées (60 et 80 cmc.).

CONCLUSIONS

L'Etude expérimentale et clinique de ce produit à base de ferments végétaux nous permet de conclure qu'il doit être employé, en thérapeutique, comme hémostatique.

En effet :

1^o *Expérimentalement* il provoque :

une réduction du temps de la coagulation sanguine,
une augmentation de la résistance globulaire,
une augmentation légère de la viscosité sanguine,
absence de modification de la tension artérielle,
absence de toute toxicité par voie buccale.

2^o *Cliniquement* : dans tous les cas étudiés, il arrête les hémorragies, avec réduction du temps de coagulation dans les états de dyscrasie sanguine.

Vu : le Doyen,
ROGER.

Vu : le Président de la thèse,
BEZANÇON.

Vu et permis d'imprimer,
Le Recteur de l'Académie de Paris,
CHARLÉTY.

BIBLIOGRAPHIE

- Achard et Binet.* — Mesure du temps de coagulation du sang (J. de Pharmacie et Chimie. Paris, 1919, XX).
- Arthus.* — Action de la peptone (Soc. Bio. C. R. et mémoires, 1919).
- Besançon et Labbé.* — Traité d'hématologie. Paris, 1904.
- Bloch.* — Coagulation sanguine (Archives des maladies du cœur, 1915).
- Bouquelat et Herissey.* — Préparation de la pectine (Journal de Pharmacie et de Chimie, année 1898. t. 7).
- Bosi.* — Osservazioni di tecnica per lo studio della modificazioni della coagulabilità del sangue (Boll. d. Sc. Med. Clin. di Modena, 1915, XXII).
- De la Mothe.* — Coagulation time of the blood (J. Am. M. Ass. Chicago, 1920, LXXV).
- Feissley.* — Action de la pectine sur la coagulation du sang (Comptes rendus des Séances de la Soc. de Biol., t. 92, 1925).
- Guilland.* — Mesure de la coagulabilité sanguine et ses applications pratiques (Rev. méd. de thérapeutique et biologie. Paris, 1914).
- Nolf.* — Injection de peptone comme hémostatique (Bull. Acad. Roy. Belg., 1912).
- Pagniez.* — Etude physiologique du sang (Traité de Patho. Médic. et de Thérap. appliquée, t. X).
- Sauvage.* — Les troubles de la coagulation sanguine et leurs conséquences chirurgicales. Thèse de Paris, 1928.

Vaquez. — Des procédés propres à mesurer la coagulabilité du sang (Bull. et Mém. Soc. méd. des Hôpit. de Paris, 1901).

Vialle et de Saint-Rat. — De la pectine et de ses effets hémostatiques (Bull. de l'Acad. de Médecine, t. 92, p. 1097, 1924).

